

THESIS

BONN

1969

DAS ERBLICHE LYMPHÖDEM
NONNE - MILROY - MEIGE - SYNDROM

Johannes Meinhard | Quack

D A S E R B L I C H E
L Y M P H Ö D E M
N O N N E - M I L R O Y - M E I G E - S Y N D R O M

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
B O N N

vorgelegt von
JOHANNES MEINHARD QUACK
aus
Darmstadt

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Prof. Dr. H. Weicker

Tag der mündlichen Prüfung: 28. April 1969

Aus dem Institut für Humangenetik
der Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. H. Weicker



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsübersicht

	<u>Seite:</u>
1 <u>Einleitung</u>	7
11 Einleitung, Problemstellung	7
12 Literaturübersicht	8
13 Einteilung	9
14 Klinisches Bild und Histologie	10
15 Pathogenese und Pathophysiologie	11
151 Rusznyak	12
152 Battezzati	12
153 Pfleger	12
154 Ältere Ansichten	16
16 Erbllichkeit	17
17 Häufigkeit	17
 2 <u>Material und Methodik</u>	 18
21 Eigener Fall	19
22 Tabellen	20
 3 <u>Ergebnisse</u>	 25
31 Aufspaltungsziffern	25
32 Penetranz	26
33 Geschlechtsverteilung	26
34 Expressivität	26
 4 <u>These und Alternativthesen - Diskussion</u>	 27
41 Autosomal dominanter Erbgang	27
42 X-chromosomal dominanter Erbgang	28
43 Unvollständig x-chromosomaler Erbgang	28
44 Geschlechtsbegrenzendes Modifikationsgen	29
451 Mehrere Modifikationsgene	30
452 Letalfaktor	32

Über das erbliche Lymphödem (Nonne-Milroy-Meige-Syndrom)

Einleitung

Seit der Beschreibung des erblichen Lymphödems durch NONNE (1891), MILROY (1892) und MEIGE (1899) sind in der Weltliteratur etwa 40 Familien mitgeteilt worden. Dennoch bestehen manche Unsicherheiten über Ursache und Entstehung, sowie über unterschiedliche Belastung des männlichen und weiblichen Geschlechtes, das Manifestationsalter und den Ausprägungsgrad der Krankheit des Lymphödems.

In der Literatur werden für diese Erkrankung verschiedene Namen gebraucht:

Elephantiasis congenita hereditaria

Chronisch hereditäres Trophödem

Hereditäres Lymphödem

Elephantiasis congenita

Idiopathisches Lymphödem

Pseudoelephantiasis neuroarthritica

Nonne-Milroy-Meige-Syndrom

Milroy's Disease

Hereditary oedema

u. a.

Dem Namen "erbliches Lymphödem" ist wohl der Vorzug zu geben, einmal weil er am weitesten verbreitet, zum anderen, weil selbst, wenn es sich nicht um ein richtiges Lymphödem handelt, es doch unter die Differentialdiagnose des Lymphödems fällt, da es klinisch vorläufig nicht ohne weiteres von diesem unterscheidbar.

12 Literaturübersicht

Die erste Beschreibung des erblichen Lymphödems stammt von LETTESSIER (1865). Bekannt wurde die Krankheit vor allem durch die Veröffentlichung von MILROY, NONNE und MEIGE. Seitdem sind nach unserer Zählung 44 Arbeiten erschienen.

Die erblichen Verhältnisse bearbeiteten in größerem Umfange SCHRÖDER-HELLWEG-LARSEN und vor allem ESTERLY, die ein größeres Material aus der Literatur zusammenstellten und verglichen. ESTERLY hat ferner bei einem eigenen Fall Untersuchungen über eine Kombination des Lymphödems mit Blutgruppenantigenen, Haptoglobulinen, PTC-Schmecken und INH-Inaktivationsrate unternommen, ohne jedoch eine solche zu finden. Doch haben schon BULLOCH und REICH versucht, den Erbgang zu klären. Daneben existiert eine breite Literatur über solitäre Fälle von congenitalem Lymphödem und sogen. Lö prae cox in einzelnen Darstellungen und Fallsammlungen, so von ALLEN, der 300, KINMONTH, der 107, GHOMERLY, der 300 und TAKATS, der 150 Fälle zusammenstellte. Dieselben Autoren befaßten sich auch mit der Pathogenese des Lymphödems. Neuere Vorstellungen über die Pathogenese entwickelten vor allem PFLEGER und DRINKER, welche experimentelle Untersuchungen anstellten. Einige Autoren (HOFFMANN, GOLGSCHLAG, KUMER, MEMMESHEIMER, PATZER) beschrieben solitäre Fälle von congenitalem Lymphödem mit multiplen Mißbildungen, wie sie auch schon von VIRSCHOW beobachtet wurden. Nicht erblich werden congenitale Lymphödeme auch beobachtet beim Bonnevie-Ulrich- und Turner-Syndrom.

13 Einteilung

Zur Unterscheidung wird in der Literatur meist folgende gemischt-klinisch-pathogenetische Einteilung des Lymphödems vorgenommen (zugleich Differentialdiagnose):

Einteilung (nach ALLEN etwas abgeändert)

I: Nicht entzündliche Lymphödeme

A) Primäres Lymphödem

- 1) Lymphödema precox (familiär und solitär)
- 2) Lymphödema congenitum (familiär und solitär)

B) Sekundär bei maligner Obliteration, chirurgischer Entfernung der Lymphknoten und Röntgen-Radium-Bestrahlung

II: Entzündliche Lymphödeme

A) Primär (Entzündung an den Lymphgefäßen)

B) Sekundär durch Beteiligung der Lymphgefäße an allgemeinen Entzündungen der Nachbarorgane (z.B. Insuffizienz des venösen Kreislaufs, Trichophytosis, Systemerkrankungen, Filiarisis, lokale Gewebsschäden, Verätzungen, Verbrennungen, Traumen etc.)

Im folgenden wird diese Einteilung zugrundegelegt, obgleich sie nach neueren Untersuchungen strittig ist. So ist z.B. die Stellung des nicht entzündlichen, primären Lymphödema precox (nach ALLEN I A, 1) zum primär-entzündlichen (II A) durch die Feststellungen von IFLEGER unsicher geworden. Demgegenüber schlägt BATTEZZATI eine Klassifikation nach rein pathogenetischen Gesichtspunkten wie folgt vor:

- 1) Mangelhafte Drainagefunktion der Lymphgefäße
- 2) Änderung der Lymphbildung (meist entzündlich)
- 3) Kombination von 1) und 2)

Die Krankheitseinheit des erblichen Lymphödems ist bisher vermutet worden aus der Ähnlichkeit des klinischen Bildes und Verlaufes, aufgrund des histologischen Befundes und der Erblichkeitsverhältnisse. Gewisse Unterschiede bestehen in der Ausdehnung und Lokalisation des Lymphödems.

Betroffen können sein:

Ein- oder doppelseitige Fußrücken, Unterschenkel und das ganze Bein.

Unterschieden wurde schon früh nach dem Manifestationsalter ein Milroy'scher Typ (congenital) und ein Typ Meige. Erkrankungsalter wie beim solitären Lymphödema precox zwischen 10. und 30. Lebensjahr.

14 Klinisches Bild und Histologie des erblichen Lymphödems:

Betroffen ist die Haut der unteren Extremität unter Ausparung der Partien in der Nachbarschaft des Knie- und Sprunggelenkes. Die Hautverdickung ist im einzelnen Falle gleichmäßig, meist doppelseitig, aber auch einseitig. Die Konsistenz ist eigentümlich elastisch fest und wird als radiergummiartig beschrieben. Pellen bleiben auf Druck nicht bestehen. Die Haut läßt sich nicht abheben, da die Hautschichten verlötet sind. Die Epidermis weist bisweilen uncharakteristische Veränderungen auf. (Schuppung oder Pigmentationen u.a.m.). Das Lymphödem ist entweder bei der Geburt schon vorhanden, oder beginnt plötzlich im Jugendalter und bleibt dann über das ganze Leben hindurch konstant. Die Patienten haben - abgesehen von der Verunstaltung der Beine - unter dem Lymphödem kaum zu leiden. Weder durch die klinische Untersuchung noch durch die histologische sind die Lymphödemerkrankungen verschiedener Genese zu unterscheiden.

Nach den Untersuchungen verschiedener Autoren (FABER, COCK und MOORE, JENNET, Mc KUSICK, TOBIESON, SCHRÖDER u.a.) findet sich eine starke Vermehrung des Bindegewebes, eine fibröse Hyperplasie, auch Hyalinisierung des subcutanen Gewebes. Die Epidermis ist normal, jedoch ist die normalerweise scharfe Grenze zum subcutanen Fettgewebe verwaschen. Das subcutane Fettgewebe kann gänzlich fehlen. Einige Autoren sahen darüberhinaus auch spärlich Rundzellinfiltrate, erweiterte Lymphspalten, Verdickung der Arteriolenendothelien, die als sekundäre Veränderungen aufgefaßt wurden.

15 Pathogenese und Pathophysiologie

Die histologische Untersuchung ist in neuerer Zeit durch andere Methoden ergänzt worden:

- 1) Lymphographie mit Patentblau und Röntgenkontrastmitteln
- 2) Zirkulatorische Untersuchungen mit radioaktiv-markierten Plasmaproteinen (durch Messung des Arteriolen-, Venen- und Kapillardruckes sowie der Sauerstoffdifferenz hat aber schon ELLIS (1953) Aussagen über den Blutkreislauf im Lymphödem gemacht).
- 3) Außerdem haben die morphologischen Kenntnisse über krankhafte Lymphgefäßprozesse zugenommen. Leider sind an erblichen Lymphödem^{*)} diese Methoden noch nicht voll ausgeschöpft worden, sondern nur bei allen anderen Formen von Lymphödem, unter anderem auch bei solchen mit gewisser familiärer Belastung (KINMONTH).

*) Mit Ausnahme der Untersuchungen von Mc KUSICK und ESTERLEY. Nachweisbar war auch hier ein verstärkter Blutdurchfluß und verlangsamter Abtransport von Plasmaprotein in Lö-Gewebe.

Im folgenden werden kurz neuere Ansichten zur Entstehung des Lymphödems zitiert:

- 151 RUSZNYIAK stellt fest, daß gleichgültig auf welche Weise zustande gekommen, eine eiweißreiche Flüssigkeitsansammlung im Interstitium eines jeglichen Organes, auch der Haut, über kurz oder lang zu einer Fibrosierung führt.

Wie die Faserbildung zustandekommt, ob durch Histiocyten oder Fibroblastenaktivität oder unmittelbar aus dem eiweißreichen Ödem, ist strittig und wird diskutiert. Dies erklärt, daß Lymphödeme schließlich histologisch nicht auseinanderzuhalten sind, da ganz verschiedene Ursachen zu einem gemeinsamen Endzustand führen.

- 152 BATTEZZATI, auf welchen die obengenannte pathogenetische Einteilung des Lymphödems zurückgeht, kommt aufgrund kombinierter Untersuchungen (röntgenologische, histologische, Jod 131-markiertes Plasmaprotein) zu folgendem Ergebnis:

"Das Lymphödem entsteht deshalb nicht nur durch mangelhafte Drainage, sondern auch durch eine abnorme Produktion einer Lymphe, welche zur Hyperkoagulibilität neigt".

Für die erblichen und congenitalen Lymphödeme vermutet er Aplasie bzw. Hypoplasie der Lymphgefäße, wie auch andere Autoren, z.B. GODDARD. Eine mangelhafte Lymphdrainage ist lymphographisch nachweisbar, auch eine verminderte, bisweilen auch gesteigerte, Zirkulation wird gefunden (ob Ursache oder Folge der Krankheit bleibt dahingestellt).

- 153 PFLEGER: "Bisher konnte von uns an den cutanen Lymphgefäßen beim Lymphödem pathogenetisch verschiedener Prozesse festgestellt werden:

- 1) Lymph- bzw. Perilymphangitis-Simplex
- 2) Endolymphangitis proliferans
- 3) Thrombolympfangitis productiva

- 4) Lymphangiopathia obliterans
- 5) Lymphangitis fibrosa
- 6) Lymphangiektasien

- 1) Lymph- und Perilymphangitis simplex entstehen durch Übergreifen von Entzündungen aus der Nachbarschaft, über die Lymphgefäßwand versorgende Vasa vasorum. Diese Lymphangitiden, die klinisch vielfach gar nicht in Erscheinung treten, können mit Restitutio ad integrum abheilen oder führen bei längerer Dauer zur fibrösen Umwandlung, Einengung des Lumens und schließlich zur Obliteration der Gefäße.
- 2) Schädigungen, die mit einer Endothelläsion beginnen, bewirken bei kleinkalibrigen Lymphgefäßen und Lymphkapillaren eine Endolymphangitis proliferans und bei größeren Lymphbahnen eine Thrombolymphangitis productiva. Solche Prozesse können bei Infektionen und bei bakteriellen Entzündungen daher auch nach Röntgenbestrahlungen auftreten.
- 3) Die von uns wegen des Fehlens entzündlicher Kriterien als Lymphangiopathia obliterans bezeichnete Veränderung ist am ehesten mit der fibrinoiden Verquellung oder der Hyalinose von Arterien zu vergleichen.

Histologisch findet man ödematöse Durchtränkung und Homogenisierung der bindegewebigen Anteile der Gefäßwand bei gleichzeitiger Atrophie der Muscularis. Durch zunehmende Verbreiterung der Gefäßintima kommt es zu konzentrischen Einengungen und allmählichen Obliterationen des Lumens. Solche Gefäßprozesse konnten wir bei einigen Fällen von Lymphödem congenitale und precox sowie bei ausgedehnten Hauttumoren im Oberschenkel und Inguinalbereich feststellen. Offenbar bewirkt - zumindest ist dies bei den Tumoren anzunehmen - der allmählich

zunehmende äußere Druck eine Kompression der Lymphgefäße ohne eine Endothelläsion hervorzurufen. Es kommt zur Strömungsverlangsamung, daher zu einem längeren Kontakt der meist eiweißreichen Lymphflüssigkeit mit der Gefäßwand. Gleichzeitig bedingt die Kompression der kleinen Blutgefäße, von denen die Vasa vasorum abgehen eine Ernährungsstörung der Gefäßwand, so daß die Voraussetzungen für eine Eiweißinbibition desselben gegeben ist. Welche Komponenten diese Reaktion beim primären Lymphödem auslösen, konnte bisher nicht geklärt werden. Die Lymphangitis fibrosa entspricht einer narbigen Umwandlung der Lymphgefäße. Sie ist als Folge und Endzustand sowohl entzündlicher Gefäßveränderungen als auch der Lymphangiopathia obliterans zu betrachten. Bestehen röntgenologisch Lymphgefäßvarizen, so sind im histologischen Präparat gleichfalls Lymphgefäßektasien festzustellen. Diese treten als kompensatorische Erweiterung der zuführenden Lymphgefäße oder im distalen Lymphgefäß oder Lymphkapillarbereich einer proximal verschlossenen Lymphbahn auf. Es ist verständlich, daß die von uns nachgewiesenen obliterierenden Lymphgefäßprozesse eine mechanische Abflußbehinderung darstellen und Ödeme im Gewebe verursachen. Anfänglich und bei geringer Ausdehnung sind solche Ödeme reversibel. Jede extravasale Flüssigkeitsanreicherung wird zunächst durch physiologische Lymphgefäßdilatation und durch eine Vermehrung der Lymphströmung ausgeglichen. Lymphgefäßunterbrechungen oder Lymphgefäßverschuß werden durch kollateralkreisläufe oder Lymphgefäßneubildungen kompensiert. Erst bei langer Dauer und bei zunehmender Ausdehnung der pathologischen Lymphgefäßveränderungen, meist infolge hinzutretender Komplikationen, kommt es zu irreversiblen Transportstörungen, welche vor allem die Eiweißsubstanzen betreffen. Da die Rückresorption der Proteine aus dem Gewebe ausschließlich durch Lymphgefäße erfolgt, während vermehrte Flüssigkeit auch über die Venen abgeführt werden kann.

Bei Lymphkreislaufstörungen erhöht sich daher der Proteingehalt der Ödemflüssigkeit. Dies wird begünstigt, wie schon ALLEN hervorgehoben hat, durch rezidivierende Entzündungen. Durch solche komplizierenden Entzündungen, die klinisch oft gar nicht in Erscheinung treten, werden bisher nicht befallene Lymphabschnitte in das Krankheitsgeschehen einbezogen. Die sich sekundär entwickelnden Lymphangitiden fungieren als zusätzliches Abflußhindernis. Gleichzeitig werden benachbarte und vorgeschaltete Lymphgefäße und Lymphkapillaren infolge verstärkter Inanspruchnahme ektatisch. Die sich hieraus ergebende zusätzliche Rückstauung führt zur weiteren Behinderung der Eiweißabfuhr und zur Hyperproteinose im Gewebe. Dieser Reaktionsablauf erklärt nicht nur die Verschlechterung, sondern auch die Ausbreitung des Krankheitsprozesses. Schon KAPCSI hat die Besonderheit der lymphogenen Ödeme hervorgehoben. Sie besteht darin, daß sich nicht wie beim phlebohypertonischen oder hypoproteinämischen Ödem freie Flüssigkeit nachweisen läßt, sondern daß im Interstitium die stagnierende, eiweißreiche Flüssigkeit an die Grundsubstanz in den Gewebfasern an die interfibrilläre Zementsubstanz gebunden wird. In histologischen Hautpräparaten aus lymphödematösem Gewebe sind jedenfalls im Bereich der Lederhaut Quellungen und Homogenisierung, also eine Hypertrophie der kernarmen kollagenen Fasern, festzustellen. (Untersuchungen über die entsprechenden Veränderungen in der Bindegewebs-Grundsubstanz sind derzeit im Gange). Gleichzeitig werden, und zwar vor allem in den Septen der Subcutis, mesenchymale Zellen aktiviert. Die einsetzende Fibroblastenproliferation führt zur Neubildung von kern- und faserreichem Bindegewebe, welches die Fettläppchen ersetzt. Der Abbau des Fettgewebes manifestiert sich im Auftreten ein- und mehrkerniger Schaumzellen. Im Bereich des hypertrophen subcutanen Bindegewebes sind neben

obliterierenden, zystenartig erweiterten Lymphkapillaren und Lymphgefäße nachweisbar.

Zusammenfassung:

Unter dem Begriff "Lymphödem" ist ein komplexer Krankheitsprozeß zu verstehen, der mit einer histologischen, oft auch radiologisch nachweisbaren, obliterierenden Lymphgefäßerkrankung beginnt. Der eigenartige Reaktionsablauf dieser lymphogenen Ödemform ist unabhängig von den verschiedenen ätiologischen Faktoren. Er ergibt sich zwangsläufig aus der Störung der spezifischen Funktion des Lymphgefäßsystems, dessen Hauptaufgabe darin besteht, hochmolekulare Eiweißsubstanzen aus dem Gewebe zu resorbieren und abzutransportieren. Das augenfällige Symptom dieser Krankheit, die das Lymphödem charakterisierende, derbe, chronische Schwellung, der histologischen Hyperplasie und Hypertrophie des cutanen Bindegewebes entsprechend, ist die obligate Folgeerscheinung einer nicht kompensierten Lymphkreislaufstörung. Soweit PFLEGER.

Diese neueren Kenntnisse wird man bei der Beurteilung des erblichen Lymphödems künftig berücksichtigen müssen. Vielleicht lassen sich durch diese Methoden die Pathogenese und Ursache der Krankheit noch klären.

154 Ältere Ansichten:

MILROY glaubte an eine angioneurotische Entstehung, LEIGER sah die Ursache in einer angeborenen Mißbildung eines hypothetischen, trophischen Zentrums im Rückenmark. Die häufig vermutete endokrine Störung ist von keinem Untersucher gefunden worden (Schilddrüse, Hypophyse, Nebenniere und Gonadenfunktion waren normal). Auch eine Serumeiweißverschiebung im Verhältnis Albumin zu Globulin ließ sich nicht beweisen. KEHRER vermutet einen angeborenen Riesenzwuchs (à la KLIPPEL-TRENAUNEY). SCHRÖDER meint, das chronisch erbliche Lymphödem sei wahrscheinlich Folge einer mangelhaften Kontraktionsfähigkeit der Arteriolen

in der Subcutis der unteren Extremitäten, sodaß der arterielle Blutdruck sich übermäßig stark in die Kapillaren fortpflanzt und so zur Entstehung eines Ödems durch Filtration mit sekundär gesteigerter Kapillarpermeabilität führt. Die ausgesprochen fibröse Degeneration der Subcutis sei wohl zu erklären als das Resultat des chronischen Gewebsödems, doch sei die Möglichkeit einer primären embryonalen Störung im Mesoderm der Subcutis mit Fibrose, Gefäßveränderungen und Heteroplasie der glatten Muskulatur nicht auszuschließen.

16 Erblichkeit

Folgende Vererbungsmodi werden vermutet:

1. Autosomal dominanter Erbgang
2. Inkomplett x-chromosomal dominanter Erbgang
(SCHROEDER-) HELWEG-LARSEN
3. X-chromosomal dominanter Erbgang
4. Autosomal rezessiver Erbgang (GOODMAN)
5. Autosomal dominanter Erbgang mit Geschlechtsbegrenzung
6. Dimerie - autosomal dominanter Erbgang mit gonosomalem Gen, welches die Manifestation bestimmt.
7. Polygenie - SCHROEDER-HELWEG-LARSEN und ESTERLEY
diskutieren die Möglichkeit von mehr als einem Erbgangstyp.

Ein Teil der Autoren (z.B. LAUSECKER, LEVEN) rechnet auch solitäre Fälle von congenitalem Lymphödem zu den erblichen.

17 Häufigkeit

Über die Häufigkeit des erblichen Lymphödems finden sich in der Literatur keine genauen Angaben. Nach Übereinstimmung aller Autoren ist die Erkrankung sehr selten. Die primären Lymphödeme sind für sich schon sehr selten.

die erblichen unter ihnen noch seltener. ALLEN fand unter 101 Fällen keinen erblichen, KINMONTH unter 107, 8 Fälle mit 2 und mehr erkrankten Familienmitgliedern, 10 mit jeweils einem weiteren erkrankten Familienmitglied. TAKATS hatte bei 28 congenitalen Lymphödemem keinen Fall mit familiärer Belastung. Geht man von der sicher unzutreffenden Voraussetzung aus, daß alle in den letzten 10 Jahren aufgetretenen Fälle veröffentlicht wurden, so erhält man etwa 1 Familie mit 2 - 6 Erkrankten auf 10 - 20 Mill. Einwohner. Eine genauere Schätzung ist z. Zt. nicht möglich. Den amerikanischen Veröffentlichungen nach zu urteilen wäre das erbliche Lymphödem eher noch seltener.

2

Material und Methodik

Die in der Literatur veröffentlichten Fälle seit 1891 wurden soweit erreichbar gesammelt. Einige Fälle, die in den Tabellen durch Sterne markiert sind, sind nach anderen Autoren zitiert, weil die Beschaffung der Originalarbeiten an äußeren Schwierigkeiten scheiterte.

Abgehandelt wird über 46 Familien mit insgesamt 257 Erkrankten. Die Stammtafeln wurden zunächst rein formal untersucht und verglichen. Geordnet wurde nach Manifestationsalter (Typ NONNE-MILROY - congenital und Typ MEIGE tardiv) und nach Erbgang (dominant und unregelmäßig dominant).

Im Zusammenhang wurden Familien aufgeführt, in welchen nur über die erkrankten Sippenmitglieder berichtet worden war, sowie 7 Familien mit Geschwistererkrankungen bei gesunder Aszendenz. Das Material ist in 5 Tabellen nach einem Stammtafelanhang zusammengefaßt.

Die Aufspaltungsziffern wurden nach der Weinbergischen Geschwistermethode ermittelt, nur vollständige Geschwisterschaften wurden ausgezählt.

21 Eigener Fall

- 1) 24-jährige Patientin H.W. (KrbI. Nr. 368) 1967 in stationärer Behandlung der I. Med. Universitätsklinik, Frankfurt/M. Seit dem 18. Lebensjahr Lymphödem des linken Beines (Lymphabflußstörung durch Isotopenlymphographie und Lymphgefäßdarstellung mit Patentblauviolett, sogen. dermal backflow nachgewiesen). Das Lymphödem entstand ohne erkenntlichen äußeren Anlaß. Normalbefunde bei klinischer und laborchemischer Untersuchung, cardiale, renale und onkotische Genese des Ödems ausgeschlossen.
- 2) Bei ambulanter Vorstellung in derselben Klinik findet sich bei der 48-jährigen Mutter der Patientin K.W. ein Lymphödem beider Beine, welches gleichfalls seit dem 18. Lebensjahr unverändert besteht. Frau K.W. ist wie ihre Tochter im übrigen bei voller Gesundheit.

Familienanamnese:

Patientin H.W. (1) hat 2 Brüder und 1 Schwester, welche gesund sind. Die Mutter K.W. (2) hat einen gesunden Bruder. Ihre Eltern und deren 15 Geschwister mit Nachkommen waren gleichfalls gesund und hatten keine Beinschwellung.

Tabelle I

Dominanter Erbgang

Typ MEIGE

Autor	Erkrankte Generationen	Zahl der kran- ken Familien- glieder			Gesunde Geschwister erkrankter			Erbgang			
				insgesamt			insgesamt				
Rollesstone	2	1	2	3	2	2	5			1	1
Moyer *	2		2	2			1				1
Reich	2	1	2	3	1	1	2		2		
Mc Guire	3	6	2	8		3	3	4	1	1	1
Ellis	3	2	2	4	2	2	4			2	1
Bloom	4	8	1	9			6	7	1		
Osterland	3	4	2	6	4		4	3	2		
Jüchems	2	3	1	4			3			3	
eigener Fall	2		2	2	2	1	3				1
		25	16	41	11	9	31	14	6	7	5
Letessier *	4	4	2	6				3	2		
Meige	4	4	4	8					1	3	3
Petracek *	2	1	2	3						1	1
Claeßen	2	1	2	3					2		
		10	10	20				3	5	4	4

Tabellen I - IV nach Schröder-Helweg-Larsen
etwas geändert und erweitert.

Tabelle II

Unregelmäßig dominanter Erbgang
Typ MEIGE

Autor	Zahl der erkrankten Generationen	Zahl der kranken Familienmitglieder insgesamt			Gesunde Geschwister von Kranken insgesamt			Erbgang				Konduktoren	
Iannois	3	0	4	4	3	1	6		1		2	1	
Hope und French	5	5	8	13	11	13	24	2	5	2	3		1
Radner	3	0	7	7	3	6	10				3		1
Hamman	2	1	2	3			5			1			
Brandt	4	8	7	15	2	3	5	1		8	8		2
Boucher *	2	1	2	3	3		3			1		1	
		15	30	45	21	20	48	2	6	4	8	2	4
Goodman	1	1	2	3	3	5	8						
Langsteiner	1		2	2			4						
Braham und Howells	1	1	1	2		1	1						
Alslev II	1	2	0	2									
		4	5	9	3	6	13						
Weber-Schlüter *	1		2	2			2						
		2	7	9	3	6	15						

Tabelle III

Dominanter Erbgang

Typ NONNE - MILROY

Autor	Erkrankte Generationen	Zahl der erkrankten Familienglieder			Zahl der gesunden Geschwister von Erkrankten			Erbgang			
Nonne	3	3	5	8	2	4	6			3	3
Page	3	2	2	4	2		2	1	1		1
Jennet	6	7	7	14	9	3	15	4	2	3	4
Esterley	3	5	10	15	5	3	8	3	1	2	7
Schroeder I	5	4	1	5	4	0	4	3	1		
Dassanayake	2	8	4	12	1	1	2	5	4		
Faber und L.	3	1	2	3	1		1			1	1
Panos	4	2	3	5	2	1	3	0	1	2	1
Cooke and Moore	2	2	3	5						2	2
Jopson	2	3	0	3	2	2	4	2			
		37	37	74	28	14	45	18	10	13	19
Rosenberg	2		3	3							1
Evans	3	2	1	3				1	1		
		2	4	6							
		39	41	80				19	11	13	20

Tabelle V

	Typ MEIGE		Typ NONNE-MILROY	
	Tabelle I	II	Tabelle III	IV
Befall von 6 Gen.	-	-	1 x	1 x
5	-	1 x	1 x	-
** 4	3 x	1 x	1 x	2 x
2	7 x	2 x	4 x	1 x
(1)	-	5 x	-	3 x
männl. Erkrankte	25 (35)	15	37	21
weibl. "	16 (26)	30	37	35
Summe	41 (61)	45	74 (69)	56 (50)
gesunde männl.	11	21	28	26
weibl.	9	20	14	29
Summe	31	48	45	61
Vater-Sohn	17	2	18	3* (40)
-Tochter	11	6	10	9 (36)
Mutter-Sohn	11	4	13	14 (42)
-Tochter	9	8	19	23 (59)
Konduktoren				
männl.		2		1
weibl.		44		10
Geschwisterkr.				
männl.		4 (2)		2
weibl.		7 (9)		4
insgesamt		11		6
Gesunde männl.		3		
weibl.		6		
insgesamt		15		

** Befall von 3 Gen. 3 mal 2 mal 5 mal 3 mal

* Quersumme

3 Ergebnis

Wie aus Tabelle V. hervorgeht, ist der Befall von nur 2 und 3 Generationen am häufigsten (14 bzw. 13 Familien), 4 und mehr Generationen sind in 10 Familien betroffen.

Geschwistererkrankungen mit gesunder Aszendenz wurden von 8 Autoren mitgeteilt (5 Familien Typ WEIGE, 3 Typ NONNE-MILROY). Mit Geschwistererkrankungen beginnen die von RADNER und HAMAN, (Tab. II), DASSANAYAKE, ROSENBERG und NONNE (Tab. III), BOKS und van VLIET veröffentlichten Fälle.

31. Aufspaltungsziffern

Das Verhältnis Erkrankter zu Gesunden ist unter Berücksichtigung der Korrekturzahlen, welche unvollständige Geschwisterschaften subtrahieren, beim regelmäßig dominanten Typ WEIGE $33 : 31 = 1,07$, die Aufspaltungsziffer somit $p = 0,5$, beim unregelmäßig dominanten Typ WEIGE $33 : 42 = 0,8$ ($p = 0,4$) mit Einbeziehung der Konduktoren (ohne Konduktoren $27 : 48 = 0,58$ $p = 0,29$).

Für den Typ NONNE-MILROY beträgt das Verhältnis Erkrankter zu Gesunden bei regelmäßig dominantem Erbgang $54 : 43 = 1,2$ ($p = 0,6$), bei unregelmäßig dominantem Erbgang die Konduktoren eingerechnet $59 : 51 = 1,15$ ($p = 0,57$) (ohne Konduktoren $49 : 61 = 0,8$; $p = 0,4$).

Faßt man ohne Rücksicht auf den Erbgang den Typ WEIGE zusammen, so kommt man mit Konduktoren auf ein Verhältnis von $67 : 73 = 0,91$ ($p = 0,45$).

Eine entsprechende Zusammenfassung bei Typ NONNE-MILROY ergibt $113 : 94 = 1,2$ ($p = 0,6$).

32 Penetranz

Die Penetranz beim unregelmäßig dominanten Typ MEIGE beträgt 82 % (55 : 45), Typ LEIGE zusammengefaßt 90 % (96 : 86), bei Typ NONNE-MILROY unregelmäßig dominanter Erbgang 80 % (70 : 56), zusammengefaßt 90 % (133 : 119).

33 Geschlechtsverteilung

Das Verhältnis männlicher zu weiblichen Erkrankten beträgt bei

1. Typ MEIGE, regelmäßig dominanter Erbgang	35:26 = 1,34
2. Typ MEIGE, unregelmäßig dominanter Erbgang	15:30 = 0,5
3. Unter Berücksichtigung gesunder Genträger	19:34 = 0,56
4. Typ NONNE-MILROY, regelm. domin. Erbgang	37:37 = 1,0
5. Typ NONNE-MILROY, unregelm. domin. Erbgang	21:35 = 0,6
6. mit gesunden Genträgern	22:45 = 0,5

Hieraus geht hervor, daß die Belastung des männlichen und weiblichen Geschlechtes bei regelmäßig dominantem Erbgang ungefähr gleich ist, hingegen bei unregelmäßig dominantem Erbgang ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechtes festzustellen ist und zwar unabhängig vom Manifestationsalter.

Ein Überwiegen weiblicher Erkrankter findet sich auch unter den in Tabelle II und IV aufgeführten Geschwistererkrankungen mit gesunder Aszendenz (4 : 11, männl./weibl.).

34 Expressivität

Der Frage der Expressivität wurde von uns keine besondere Bedeutung beigemessen. Einerseits wird zumindest beim Typ MEIGE nicht ein fertiges Leiden, sondern nur eine Erkrankungsdiathese vererbt, somit können ebenso gut wie erbliche, exogene Faktoren (z.B. banale Entzündungen)

modifizierend wirken, besonders bei einer so vielgliedrigen Pathogenese. Zum anderen hätte man sich bei einer Analyse auf die subjektiven Angaben ganz verschiedener Autoren stützen müssen. Objektivierbare Daten wurden nur in einzelnen Veröffentlichungen gegeben.

Zusammenfassend finden sich neben Familien mit 100 % Penetranz, gleichmäßiger Geschlechtsbelastung und Aufspaltungsziffern von $p = 0,5 - 0,6$, solche mit 80 % Penetranz, überwiegen der weiblichen Erkrankten ungefähr im Verhältnis 2 : 1, und Aufspaltungsziffern von $p = 0,4 - 0,57$ und zwar beim Typ NONNE-MILROY genauso wie beim Typ MEIGE.

4 Diskussion

41 Aufspaltungsziffern und Penetranz sind gut vereinbar mit der Annahme eines autosomal dominanten Erbgangs. Wenn man berücksichtigt, daß bei der Errechnung der Penetranz die merkmalsfreien Genträger nur insoweit als sie Merkmals-träger in der Nachkommenschaft haben erfaßt werden, ist die tatsächliche Penetranz eher unter 90 % (bzw. 80 %). Dasselbe gilt umgekehrt für die Errechnung der Aufspaltungsziffern in Familien mit unregelmäßig dominantem Erbgang. Die Aufspaltungsziffern wären dann höher anzusetzen. Daß sie zum Teil ohnedies schon über dem Erwartungswert liegen, ist mit ziemlicher Sicherheit durch unvollständige Angaben bedingt, welche z.B. frühverstorbene Geschwister, besonders in den älteren Generationen unerwähnt ließen. Auch sonst liegt bei Erhebung von Familienanamnesen ein besonderes Gewicht auf den erkrankten Familienmitgliedern, welches sich darin ausdrückt, daß einzelne Autoren überhaupt nur die kranken Glieder mitgeteilt (welche wir freilich bei unserer Berechnung weggelassen) andere nur summarische Angaben machten, ohne etwa das Geschlecht der gesunden Geschwister zu erwähnen. Auch die Geschwisterfolge wurde

in vielen Fällen nicht berücksichtigt, was im vorliegenden Falle allerdings ohne Bedeutung sein dürfte.

- 42 Ein x-chromosomal-dominanter Erbgang, wie er zur Erklärung der Mehrbelastung des weiblichen Geschlechtes vermutet wurde (SCHROEDER-HELMWEG-LARSEN, COKAYNE) läßt sich für etwa die Hälfte der Familien durch Vorkommen von Vater-Sohn-Vererbung und gesunde Töchter erkrankter Väter ausschließen (LETESSIER, BLOOM, OSTERLAND, Mc GUIRE, REICH, HOPE and FRENCH, BRANDT, IAKOIS, DASSANAYAKE, PANOS, JOFSON, JENNET, ESTERLEY, LANNING-EVANS, SCHROEDER I und II, MILROY, van VLIET). Hier stehen wir im Gegensatz zu SCHROEDER-HELMWEG-LARSEN, welcher sowohl in der Familie Milroys als in der von ihm selbst als 2. Fall mitgeteilt einen x-chromosomal dominanten Erbgang für möglich hält.

Umgekehrt ist für die verbleibenden Familien aus den Nachkommenschaften erkrankter Väter ein x-chromosomal dominanter Erbgang nicht beweisbar, ja nicht einmal gering wahrscheinlich zu machen. (Es finden sich in dieser Auswahl nur 2 erkrankte Väter mit insgesamt 3 erkrankten Töchtern).

- 43 Ein unvollständig x-chromosomaler Erbgang (Genloci im homologen Segment der Geschlechtschromosome und crossing over), wie er bei Ratten und Cypridonten gefunden wurde, ist aus prinzipiellen Gründen, wonach das Vorkommen dieses Erbgangs beim Menschen überhaupt zweifelhaft (Vogel S. 53) ist, nicht anzunehmen. Außerdem stellten bereits SCHROEDER und HELWEG-LARSEN, die diese Möglichkeit erstmals diskutierten, heraus, daß das vorliegende Material für eine Auszählung nach Haldan'scher Methode ungeeignet ist.

Ob das X-Chromosom überhaupt eine Rolle spielt, ist sehr fraglich.

Ein sehr schwacher Hinweis könnte sich vielleicht aus den

Fällen von KLEIN und ROSENBERG, welche zusammen mit Lymph-
ödem Augenanomalien beschrieben, konstruieren lassen,
da beim Menschen (wie auch bei *Drosophila melanogaster*)
auffällig viele x-chromosomale erbliche Merkmale mit Betei-
ligung der Augen vorkommen (Vogel S. 49 und 50, Lehrbuch
der Allgemeinen Humangenetik, Springer, 1961).

Eine passable Erklärung für das Überwiegen des weiblichen
Geschlechtes unter den Erkrankten mancher Familien konnte
nicht gefunden werden. Im Handbuch der Humangenetik Beckers
wird dieser Sachverhalt so erklärt, daß sich Frauen mit
verunstalteten Beinen häufiger und hartnäckiger melden.
Demnach handelte es sich um eine durch Auswahl scheinbare
Mehrbelastung des weiblichen Geschlechtes. Die Richtigkeit
dieser plausiblen Vermutung mag dahingestellt sein.
Sie erklärt jedoch nicht die von uns ausschließlich bei
inkompletter Penetranz gefundene Mehrbelastung des weib-
lichen Geschlechtes.

- 44 Ein einziges geschlechtsbegrenzendes mendelndes Modifika-
tionngen, oder geschlechtsbegrenzende Modifikatoren ein-
heitlicher Wirkung und gemeinsam vererbt, wie es zur Er-
klärung der unvollständigen Penetranz und des Überwiegens
des männlichen Geschlechtes bei der Vererbung der multiplen
Exostosen von HARRIS nachgewiesen wurde, kommt beim erb-
lichen Lymphödem nicht in Betracht, da folgende Bedingungen
nicht erfüllt sind:

1. Die Aufspaltungsziffern unter den Nachkommen gesunder
Genträger sind nicht niedriger als sonst.
2. Das Geschlechtsverhältnis unter den Nachkommen gesunder
Genträger ist nicht in Richtung auf das dem Konduktoren-
geschlecht entgegengesetzter verschoben. Es ist im
Gegenteil so, daß auch hier das weibliche Geschlecht
immer überwiegt.

3. Die Manifestationswahrscheinlichkeit ist oder scheint für das weibliche Geschlecht geringer als für das männliche (siehe Tab. V).

451 Beim Versuch, eine Hypothese mit Modifikationsgenen aufzustellen, sind wir zu dem Ergebnis gekommen, daß im einfachsten Falle mindestens 3 Allele unterschiedlicher Häufigkeit eine vollständige Beschreibung aller Befunde erlauben.

Im einzelnen stellen wir nochmals die schwer zu deutenden Befunde genauer heraus:

1. Bei kompletter Penetranz ist das Geschlechtsverhältnis ungefähr 1 : 1.
2. Bei inkompletter Penetranz (ca. 80 %) überwiegt das weibliche Geschlecht im Verhältnis 2 : 1. Dieses Überwiegen ist signifikant.

n	y	x	μ	σ	$\mu - y$	$\frac{\mu - y}{\sigma}$
51	17	34	25,5	3,57	8,5	2,3
67	22	45	33,5	4,09	11,5	2,8

$$p = q = \frac{1}{2}$$

$$\sigma = \sqrt{n \cdot p \cdot q} = \sqrt{\frac{51}{4}} \approx 3,57$$

$$\left| \frac{\mu - y}{\sigma} \right| = \text{Ist der Betrag der der gemessenen Abweichung entsprechenden nach Transformation in eine normierte Gaußverteilung.}$$

(Nach Erna Weber "Mathematische Grundlagen der Genetik" Jena 1967 § 4 . 1)

Irrtumswahrscheinlichkeit: 0,02144 bzw. 0,004954

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % entspricht einer Abweichung von 1,96, von 1 % einer Abweichung von 2,57. Wenn die vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit α mit 5 % vorgegeben ist, liegen beide Ergebnisse im Ablehnungsbereich. Man kann auch sagen: das eine Ergebnis liegt außerhalb des 2 σ - Bereiches, das andere nahe am 3 σ - Bereich.

(Nach Erna Weber "Mathematische Grundlagen der Genetik", Jena 1967, § 6 . 6)

3. Dieses Verhältnis entspricht ungefähr dem Geschlechtsverhältnis beim solitären primären Lymphödem.
4. Innerhalb der Geschwisterschaften sind die männlichen Individuen unter den gesunden nicht in der Überzahl.
5. Die unter 441, 442 und 443 genannten Tatsachen.

Setzt man A für erbliches Lymphödem, B, b, β als generell verbreitete Manifestationsgene und unterstellt im einzelnen folgende Genbesetzung für die verschiedenen Manifestationen:

AaBB = erkrankt alle weibl., keine männl.

AaBb = erkrankt die Hälfte der weibl., die Hälfte der männl.

Aabb = erkrankt alle männl., keine weibl.

AaB β
b β = erkrankt alle männl., alle weibl.

Ferner soll vermutet werden, daß B doppelt so häufig wie b, β ebenso häufig wie b, so sind die Zahlenverhältnisse, wie sie sich aus dem vorhandenen Material ergeben, vollständig zu beschreiben. Es leuchtet unmittelbar ein, daß eine so komplexe Hypothese aus den vorliegenden Zahlen nicht statistisch gestützt werden kann.

452 Als letzte Lösung wäre noch denkbar, daß das Lymphödemgen bei einem Teil der männlichen Individuen letal wirkt. Das Überwiegen der Erkrankten weiblichen Geschlechtes wäre dann nur scheinbar und durch eine unterschiedliche Expressivität bei beiden Geschlechtern bedingt, derart, daß sich das Lymphödemgen beim männlichen Geschlecht fast immer manifestiert und zwar in etwa der Hälfte der Fälle letal, hingegen beim weiblichen Geschlecht sich gelegentlich nicht manifestiert und nur ausnahmsweise letal.

Rechnet man zu den erkrankten männlichen Individuen so viele zu als zum Ausgleich mit der Zahl der erkrankten weiblichen notwendig, so kommt man bei Summierung mit den gesunden Geschwistern zu einer überraschenden Übereinstimmung mit dem zu erwartenden Geschlechtsverhältnis, denn da das Geschlechtsverhältnis unter den gesunden Geschwistern etwa 1 : 1 ist, wäre zu erwarten, daß es auch unter den kranken Geschwistern etwa 1 : 1 ist.

Rechnung wie folgt (s. Tabelle V):

	Typ MEIGE		Typ NONNE-MILROY	
	männl.	weibl.	männl.	weibl.
erkrankt	15	30	21	35
aufgerechnet	15	—	14	—
gesund	21	20	26	29
Summe	51	: 50	61	: 64

In der Zahl der zum Ausgleich des Geschlechtsverhältnisses notwendigen männlichen Individuen könnten sich gerade jene mit letaler Manifestation des Lymphödems verbergen.

In einzelnen Familien wird über Fehl- und Totgeburten berichtet, doch reichen die Angaben zur Stützung der Hypothese nicht aus. Allerdings sind in dieser Hinsicht vollständige Angaben bei ungezielter Anamnese nicht zu erwarten.

Aufspaltungsziffern und Penetranz bei unregelmäßig domi-

nantem Erbgang errechneten sich aus dem vorliegenden Material höher, wenn man eine teils letale Wirkung des Lymphödems vermutet. Die Schätzung der wahren Penetranz und Aufspaltungsziffern gestaltete sich bei solcher Art schwankender Expressivität schwierig, da Zahlenergänzungen in verschiedener Richtung notwendig werden. Es fehlen z.B. bei der Berechnung alle Familien mit nur letaler Manifestation des Gens und alle mit etwa nur einem oder zwei Erkrankten.

Offen bleibt ferner die Frage, welche Faktoren eine so unterschiedliche Expressivität bei manchen Familien bewirken bei anderen aber nicht.

- 46 Das Vorkommen eines rezessiven Erbganges scheint sowohl beim Typ NONNE-MILROY als auch beim Typ MEIGE aus den Geschwistererkrankungen (s. Tab. II und IV) mit gesunder Aszendenz durchaus möglich. KLEIN veröffentlichte einen Einzelfall mit Consanguinität der Eltern in der urgroßelterlichen Generation (s. Stammtafelanhang). Von den übrigen wurde Consanguinität nicht gefunden. Andererseits sprechen diese Fälle nicht unbedingt gegen autosomal dominante Vererbung, da auch ein Teil der anderen Stammtafeln, die sonst einen dominanten Erbgang zeigen, mit Geschwistererkrankungen beginnen und SUTHERLAND, GLASER, GOODMAN und ALSLEV, da sie Kinder und jugendliche Patienten untersuchten, aber keine Nachkommenschaften berichteten.

Die Fälle sind im ganzen nicht gerade zahlreich und könnten noch mit exogenen Geschwistererkrankungen durch gemeinsame Exposition durchsetzt sein.

- 47 Für die ganze Beurteilung ist noch zu berücksichtigen, daß das Material sicherlich eine Interessantheits- und Familienauslese darstellt. Dies geht auch aus der Mitteilung von KINMONTH hervor, welcher in einem unausgelesenen Material von 107 Lymphödempfällen aller Arten 18 Patienten mit Ver-

wandten gleichen Leidens fand, davon hatten 8 mehr als einen Erkrankten in der Sippe (2 von diesen litten an congenitalem Lymphödem, Stammtafeln wurden nicht aufgestellt).

Ferner stützt sich ein Teil der Stammtafeln, insbesondere die über mehrere Generationen, auf die Erhebung der Familienanamnese, von den Autoren selbst wurden nur einige Probanden gesehen (MILROY, BLOOM, BRANDT, MEIGE, HOPE and FRENCH, SCHROEDER I, JENNET u. a.).

Unsicher in seiner Zuordnung ist auch der Fall von DASSA-NAYAKE. Es handelt sich um einen klinisch-anamnestischen Bericht über eine Familie in einem Neuseeländischen Urwald-dorf (familiäre Häufung durch exogene Noxen?). Wir haben ihn von den Berechnungen ausgeschlossen.

Trotz der guten Übereinstimmung in den Aufspaltungsziffern halten wir das Material aus den angeführten Gründen für nicht sonderlich beweiskräftig. Da auf die gleiche Literatur wie SCHROEDER-HELWEG-LARSEN und ESTERLEY zurückgegriffen wurde, und nur einige neuere Veröffentlichungen (OSTERLAND, JÜCHEMS, REICH, PANOS, CLAESSEN, ALSLEV, eigener Fall) zusätzlich ausgewertet wurden, ist es begreiflich, daß die vorliegenden Ergebnisse nur ganz geringfügig von denen ESTERLEY's und SCHROEDER-HELWEG-LARSEN's differieren.

Neu ist die Gegenüberstellung des Typs NONNE-MILROY und MEIGE nach Erbgangsform.

Von der Notwendigkeit verschiedener Erbgangshypothesen konnten wir uns im Gegensatz zu SCHROEDER-HELWEG-LARSEN nicht überzeugen. ESTERLEY läßt die Möglichkeit offen, was vorläufig unwidersprochen bleiben muß.

Zur Erklärung herausfallender Befunde kommt endlich noch Heterogenie in Frage. Für diese etwas unbefriedigende

Lösung gibt es folgende Argumente:

1. Heterogenie ist aus pathogenetischen Gesichtspunkten nicht unwahrscheinlich, da wie eingangs betont, ganz unterschiedliche Störungen in der Ursachenkette zum gemeinsamen Endzustand des Lymphödems führen. Die Lymphödementstehung ist zwar im Prinzip hinreichend gut bekannt im einzelnen, besonders aber bei den familiären Fällen unaufgeklärt.
2. Unterschiede im Manifestationsalter.
3. Korrelation zwischen Penetranz und Geschlechtsbelastung.
4. Geschwistererkrankungen und solitäre Fälle - , die im anderen Falle als Phänokopien unklarer Genese (aber schließlich möglicherweise gleichfalls erblich) abgetan werden müssen.

Daher sollte man vielleicht vorläufig besser von einem NONNE-MILROY-MEIGE-Syndrom als von einer Krankheit oder "Milroy's Disease" sprechen.

49 Lösungsweg

Der Lösung der Probleme des erblichen Lymphödems stand und steht bisher Folgendes im Wege:

1. Die Seltenheit der Erkrankung. Die Patientenschar ist über Jahrzehnte und unter Millionen von Einwohnern zu sammeln. Daraus ergibt sich, daß der jeweilige Untersucher gewöhnlich nur ein einziges Mal in seinem Leben einem erblichen Lymphödem gegenübersteht und es dann gemäß seiner Interessenrichtung und Ausbildung als Hautarzt, Internist, Chirurg, Humangenetiker oder Pathologe auswertet und beschreibt. Dadurch ist ein einheitliches Material aus der Literatur nicht zu gewinnen, und die Analyse im Einzelfall scheitert am Fehlen besonderer Kenntnisse.

2. Fordert die als gutartig und bisher als unbehandelbar bekannte Erkrankung ärztliche Anstrengungen nicht sonderlich heraus.
3. Können wie in unserem Falle, Patienten Schwierigkeiten machen, wenn sie wegen ihrer mißgestalteten Beine zahlreiche ärztliche Konsultationen hinter sich gebracht haben und sich von der Aussichtslosigkeit auf Hilfe überzeugt haben, weitere Untersuchungen ablehnen.

Eine Lösung der offenen Fragen ist zu erwarten, wenn in der folgenden Zeit ein größeres Material zusammengestellt werden kann. Ferner, wenn unter Beiziehung aller Untersuchungsmethoden und nach der Weise von ESTERLEY Untersuchungen von Genkoppelung und Pathogenese durchgeführt werden. Im einzelnen sind bei Verdacht auf erbliches Lymphödem folgende Untersuchungen angezeigt:

1. Genaue Familienanamnese mit Aufstellung einer Stammtafel, welche alle Glieder der Sippe bis zur urgroßelterlichen Generation und deren Nachkommen einschließlich aller Fehl- und Totgeburten erfaßt.
2. Sollten alle erreichbaren Familienglieder klinisch, lymphographisch und histologisch untersucht werden. Klinisch interessiert vor allem Lokalisation, Ausmaß und Erkrankungsbeginn. Lymphographisch stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die in der Spezialliteratur nachzusehen sind und in der letzten Zeit eine erhebliche Verfeinerung erfahren haben. Histologische Untersuchungen von bioptisch gewonnenem Material betroffener Hautgebiete sind möglichst an speziell interessierte Untersucher zu übergeben (z.Zt. z.B. Wiener-Universität-Haut-Poliklinik). Besonders zu berücksichtigen wären bei der histologischen Untersuchung auch Veränderungen an den Arteriolen, Kapillaren und Venolen, auf die einzelne Untersuchungen immer wieder hinweisen, abgesehen von Veränderungen, die als besonders typisch

angesehen werden, wie Unterhautfibrosen und Lymphangiectasien bei allgemein vermindertem Lymphapparat.

Der Vergleich der Fälle würde durch solche standartisierte Untersuchung erleichtert und Schlußziehungen ermöglicht.

5 Zusammenfassung

Es wird über 46 Familien mit insgesamt 257 an Lymphödem erkrankten Familienmitgliedern berichtet, die aus der Literatur seit 1891 gesammelt wurden. Gefunden wurde, daß die beiden klinisch durch das Manifestationsalter definierten Erkrankungstypen, NONNE-MILROY - congenital und MEIGE, Manifestation in der Pubertät ein genetisch gleichartiges Verhalten zeigen. Es gibt bei beiden Typen neben Familien mit regelmäßig dominantem Erbgang und gleichmäßiger Geschlechtsbelastung etwa ebensoviele mit unregelmäßig dominantem Erbgang und deutlichem Überwiegen des weiblichen Geschlechtes.

Zur Erklärung der Befunde werden verschiedene Hypothesen älterer Autoren und eigene diskutiert. Bei unregelmäßig dominantem Erbgang wird eine beim männlichen Geschlecht teilweise letale Wirkung des Lymphödemgens als wahrscheinlich angesehen.

Literaturverzeichnis

1. ALLEN, E. V.: "Lymphedema of the extremities"
Arch. intern. Med. 54, 6606 (1934)
2. ALSLEV, R.: "Klinische Bilder der erblichen
Elephantiasis".
Ärztl. Wschr. 12, 769 (1957)
Über die genuine erbliche Elephantiasis.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 63, 611
(1957)
3. BATTEZZATI, G.: "The morphologie and physiologic
basis for a new classification of
Lymphedema"
J. cardiov. Surg. 8, 52 (1957)
4. BLOOM, D.: "Hereditary trophedema (Milroy-
Meige) of the extremities associa-
ted with ptosi of the eyelids in
several generations.
Arch. Derm. Syph. 41, 939 Chic.
(1940)
5. BOKS, D. B.: "Aangeboren familiar oedeem der
onderste Ledematen".
Med. T. Geneesk. 57, 416 (1913)
6. BRANDT, G.: Mitt. aus dem Grenzgebiet der
Medizin und Chirurgie.
37, 56 (1924)
7. BRIT. med. J.: 2, 1483: "Milroy's Disease and
Lymphedema (1963) (ohne Verfasser)
8. BULLOCH, W.: Chronic hereditary trophedema
Treas. hum. Inher. 1, 32 (1909)
9. CASELLI, E. G.: Enfermedad de Milroy
Arch. argent. Pediat 24, 106 (1945)
(citirt nach Schroeder-Helweg-
Larsen)
10. CLAESSEN, H.: Protokoll der Tagung der Breslauer
Chir. Gesellschaft - Ztbl. Chir.
S. 1690 (1922)

11. COOK, W., MOORE, A. T.: Milroys Disease.
J. Amer. med. Ass. 147, 650 (1951)
12. DAVIS, D. B.: Chronik hereditary edema.
J. Mich. med. Soc. 32, 237 (1933)
13. DASSANAYAKE, W. L. P.: Persisten hereditary oedema of the legs.
J. trop. Med. Hyg. 43, 221 (1940)
14. DRINKER, C. K.,
FIELD, M. E.,
HOMANS, I.: The experimental production of edema-
elephatiasis as a result of Lym-
phatic obstruction.
Am J. Physiol. 108, 509 (1934)
15. ELLIS, L. B.,
HALL, F. C.: "Chronik hereditary edema".
New. Engl. J. Med. 209, 934 (1933)
16. ELDERICH, H.: Congenital Elephantiasis.
Am J. Dis. child 29, 59 (1925)
17. ESTERLEY, J. R.: Congenital Hereditary Lymphedema.
J. med. Genet. 2, 93 (1965)
18. EVANS, E. L.: "Three cases of congenital oedema
in two generations of the same
family".
Proc. roy. Soc. Med. 23, 1585 (1930)
19. FABER, H. K.: "Hereditary Elephantiasis".
Am J. Dis. child 46, 816 (1933)
20. GHOMERLEY, R. R.: "Lymphedema of the extremities"
Etiology, classification, treatment
Report of 300 cases.
Ann. intern. Med. 9, 516 (1935)
21. GEDDA, L.: "Studio dei gemelli"
Onizonte Medico, Rom (1951)
22. GLASER, K.: "Congenital hereditary Lymphedema"
J. Pediat. 25, 337 (1944)
23. GODART, S.: "Affections congénitales du système
Lymphatique"
Acta Paediat. Belg. 20, 101 (1966)
24. GOLDSCHLAG, F.: "Fall von Lymphödem mit multiplen
Mißbildungen"
Dermat. Wsch. 89, 1761 (1929)

25. GOODMAN, R. M.: "Familiar Lymphedema of the Meiges type".
Am. J. Med. 32, 651 (1962)
26. Mc.GUIRE, J.,
ZEEK, P.: "Pathogenesis of chronice hereditary, edema of the extremities (Milroy's Disease)".
J. Am. med. Ass. 98, 870 (1932)
27. HAMMAN, L.: "Milroy's Disease"
M. Clin. North America 1, 182 (1917)
28. HILLE, J.: "Über die Elephantiasis".
Wschr. f.d.ges. Heilk., S. 433 - 457 (1841)
29. HOPE, W. B.,
FRENCH, H.: "Persistent hereditary edema".
Quart. J. med. 1, 312 (1907/08)
30. JENNET, J. H.: "Persistent hereditary edema of the legs".
Clin. Orthop. 8, 122 (1956)
31. JOPSON, J. H.: "Two cases of congenital elephantiasis"
Arch. Pediat. 15, 173 (1898)
32. JÜCHEMS, R.: "Lymphoedem".
Münch. med. Wschr. 106, 665 (1964)
33. JÜCHEMS, R.: "Hereditäres Lymphödem Typ Meige".
Klin. Wschr. 41, 328 (1963)
34. KAINDL, F.,
MANHEIMER, E. et al.: "Lymphangiographie und Lymphadenographie der Extremitäten."
Stuttgart, Thieme (1960)
35. KEHRER, F. A.: "Die konstitutionelle Vergrößerung umschriebener Körperabschnitte",
S. 1 - 32
Stuttgart, Thieme (1948)
36. KINMONTH, J. B.,
TAYLOR, G. W. et al.: "Primary Lymphoedema".
Brit. J. Surg. 45, 2
37. KLEIN, D., DORET, M.: "Lymphedéma chronique héréditaire du type recessive".
Probl. act. Ophthal. 1, 576 (1957)

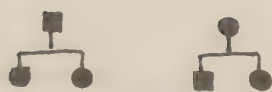
38. KONDOLEON, E.: "Die Lymphableitung als Heilmittel bei chronischen Ödemen."
Münch. Med. Wschr. 59, 525 (1912)
39. KUMER, L.: "Chron. Trophödem (Nonne-Milroy-Meige)"
Dermat. Ztschr. 64, 127 (1932)
40. Mc KUSICK, V. A.: "Physiologic studies of Milroys Disease".
Clin. Res. 7, 163 (1959)
41. LANNOIS, M.: "Une observation de trophedème chronique héréditaire".
Nouv. I conogr. Salpetriere 13, 631 (1900)
42. LAUSECKER, H.: "Beitrag zum chron. Trophoedem"
Dermatologica 99, 357 Basel (1949)
43. LEVEN, W.: "Zur Kenntnis des Trophödems Meige Milroy".
Dermat. Wschr. 6, 777 (1933)
44. LETESSIER, E. E.: "De l'éléphantiasis des Arabes et de son hérédité Thesis."
Strasbourg (1865)
45. LORTAT, J.: "Deux cas de trophoedème hereditaire chez des infants".
Rev. neurol. 10, 279 (1902)
46. MEIGE, H.: "Le trophedeme chronique héréditaire"
Nouv./Iconogr. Salpet. 12, 453 (1899)
47. MEMMESHEIMER, A. M.: "Zur Kasuistik und Ätiologie des Trophödems Meige".
Dermat. Zschr. 55, 23 (1928)
48. METRAUX, H. R.: "Über das chron. Lö der Beine"
Med. Diss. Zürich (1960)
49. MILROY, W. F.: "An undiscribed variety of hereditary oedema".
N.Y. med. J. 56, 505 (1892)
50. MOYER, H. N.: "Chronic hereditary Trophoedema Illionois".
Med. J. 6, 91 (1904/05)
citiert nach Bulloch.

51. NONNE, M.: "Vier Fälle von Elephantiasis congenita hereditaria".
Virchows Arch. path. Anat. 125, 189 (1891)
52. OSLER, W.: "Hereditary angioneurotic oedema"
Amer. J. med. Sc. 95, 362 (1888)
53. OSTERLAND, H.: "Beobachtungen zum Nonne-M.M.-
Syndr.". Zsch. Mensch. Vererb. Konstit. 36, 108 (1961)
54. PAGE, C. W.: "Milroy's Disease".
Calif. West. Med. 29, 101 (1928)
55. PANOS, T. C.: "Prednison in the managment of
Milroy's Disease". J.A.M.A. 161, 1475 (1956)
56. PATZER, H.: "Zum chron. Trophödem im Kindes-
alter". Zschr. Kinderheilk. 75, 596 (1954)
57. PETRACEK, E.: "Meige-Milroy'sche Erkrankung"
Ceska Dermat. 12, 285 (1931)
58. PFLEGER, L.: "Zur Pathogenese chron. Oedeme"
Wien. klin. Wschr. 77, 981 (1965)
59. RADNER, S.: "Chronic. Hereditary edema of the
legs (Milroys Disease)". Acta derm. venerol. 26, 261 Stock-
holm (1946)
60. REICH, F.: "Elephantiasis hereditaria"
Beitr. klin. Chir. 129, 627 (1923)
1. ROLLESTONE, H. D.: "Persistent hereditary oedema of
the Lower Limbs". Lancet 1, 805 London (1902)
2. ROSENBERG, W. A.: "Hereditary edema of the Legs".
Arch. derm. Symp. 42, 1113 Chic. (1940)
3. RUSZNYAK, I.: "Physiologie und Pathologie des
Lymphkreislaufes". Jena, Fischer (1957) S. 438 ff.
S. 724 ff.

64. RÜTTIMAN, A.: "Neue Fortschritte in der Lymph-angiographie". Schweiz. Med. Wschr. 91, 1460 (1961)
65. SCHRÖDER, E.,
HELLWEG-LARSEN, H. F.: "Chronic hereditary Lymphedema (Nonne-Milroy-Meige)". Acta med. Scand. 137, 198 (1950)
66. SUTHERLAND, G. A.: "A case of oedema persisting since birth". Brit. J. Child Dis. 5, 290 (1908)
67. TAKATS, de G. et al.: "Lymphedema. Angiology" 1, 73 (1950)
68. TAYLOR, G. W.,
KINMONTH, J. B. et al.: "Lymphatic circulation Studies with radioactive plasmaprotein". Brit. Med. J. 133, 137 (1957)
69. TOBIESON, F.: "Elephantiasis congenita hereditaria". Jb. Kinderheilk. 49, 392 (1899)
70. VLIET, J. V. van: "Aangeboren familiair oedeem der onderste Ledematen". Med. T. Geneesk. 57, 1092 (1913)
71. WEBER, F., SCHLÜTER, P.: "N-M-M-Oedema of Late Onset". Proc. Roy. Soc. Med. 30, 933 (1937)
72. ZWAHLEN, H.: "Trophedeme de Meige". Dermatologica 87, 229 (1943)



LETTESSIER



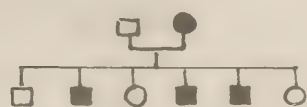
CLAESSEN



PETRACEK



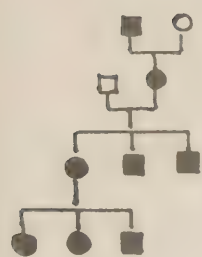
ELLIS



JÜCHEMS



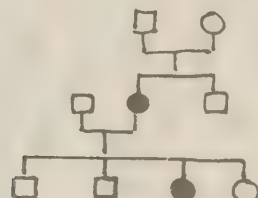
MOYER



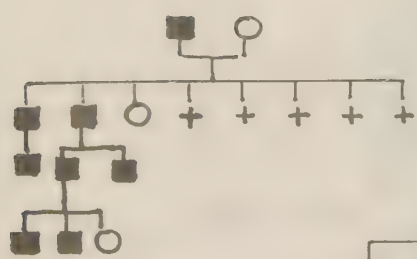
MEIGE



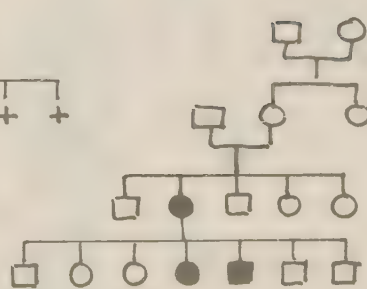
REICH



FAM. WARNOW

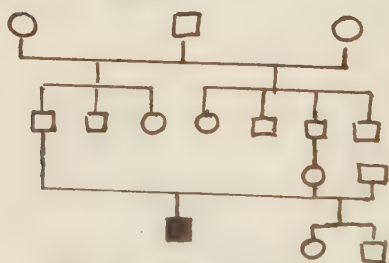
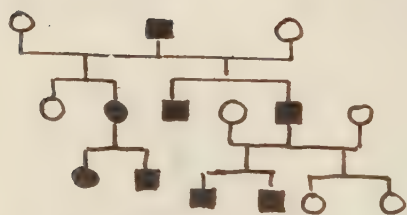
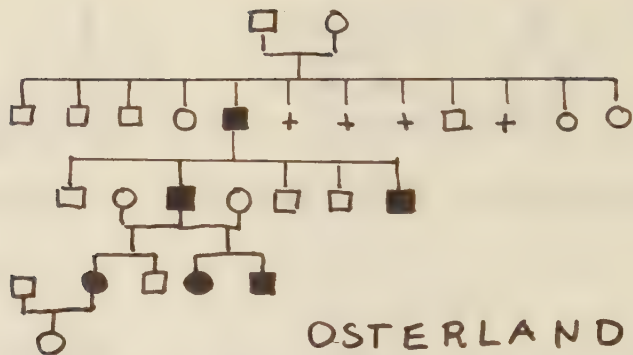


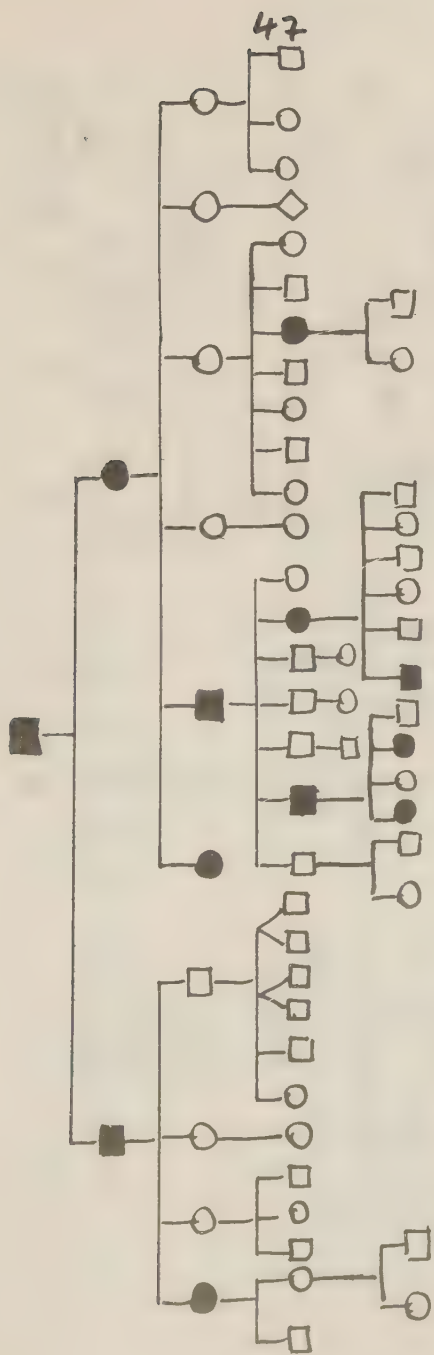
BLOOM



ROLLESTONE

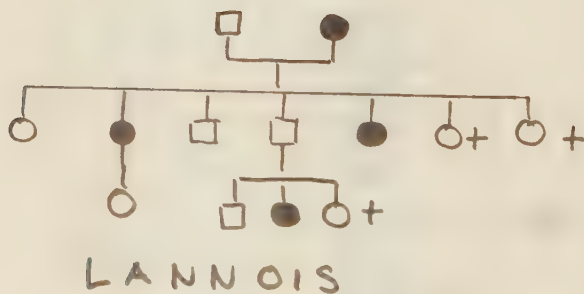
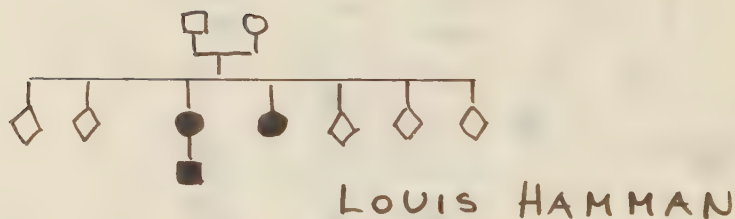
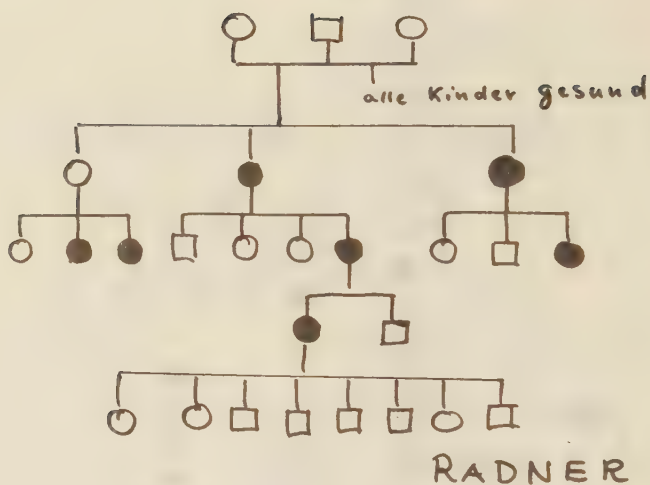
46





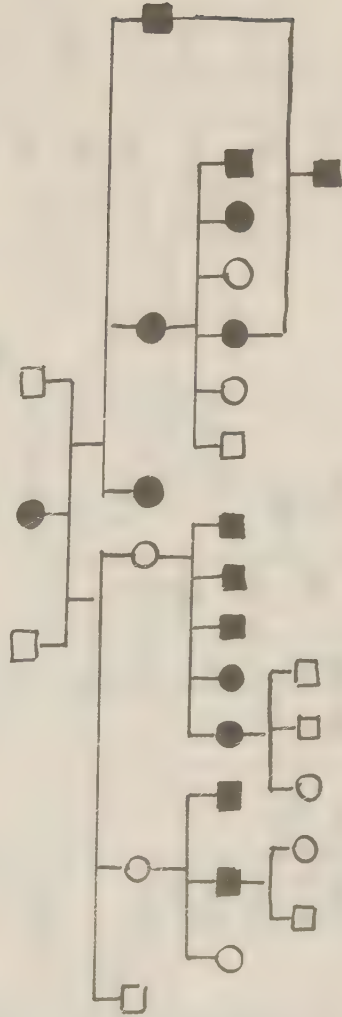
HOPE + FRENCH

48



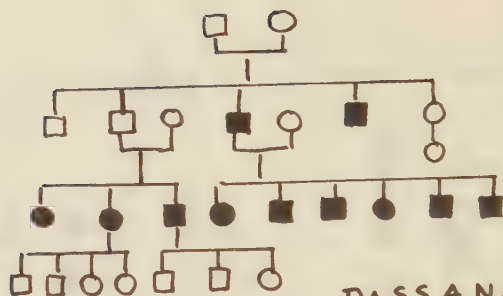


GOODMAN

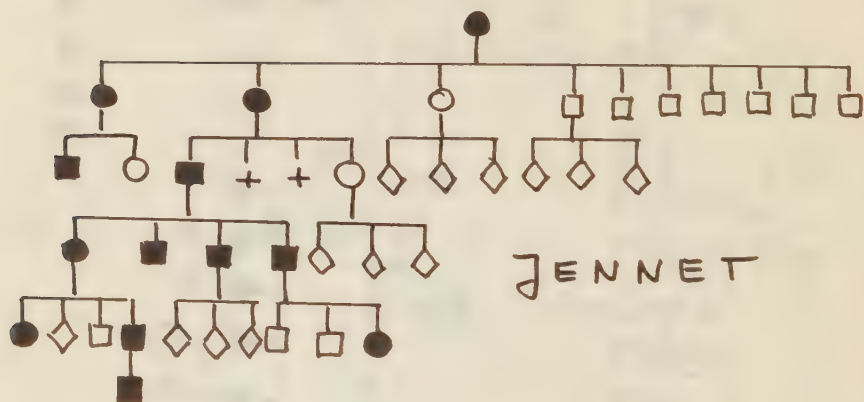


BRANDT

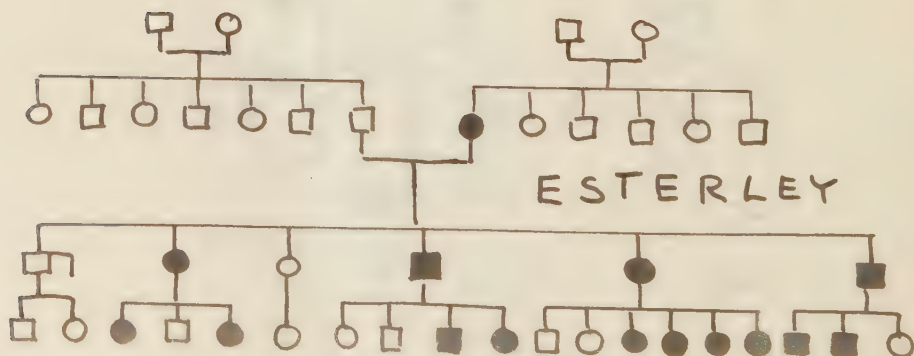
50



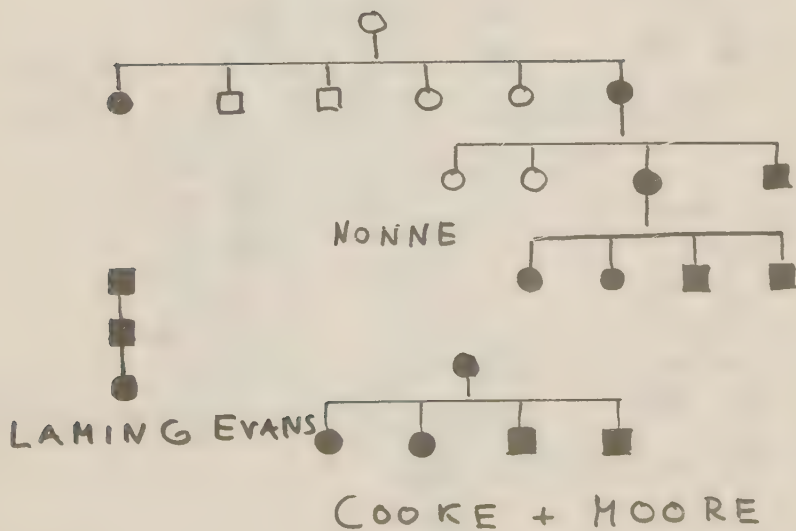
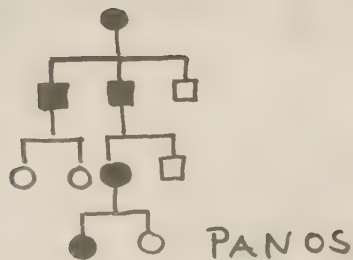
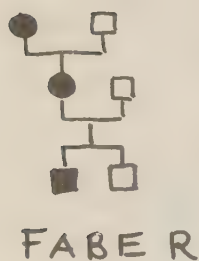
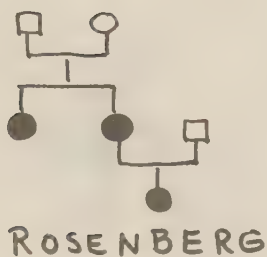
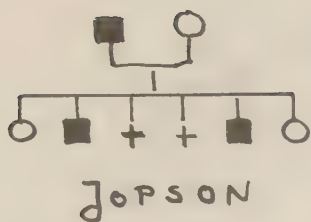
DASSANAYAKE

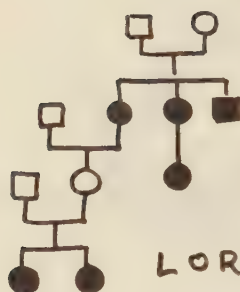


JENNET



ESTERLEY

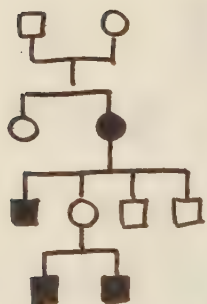




LORTAT JAKOB



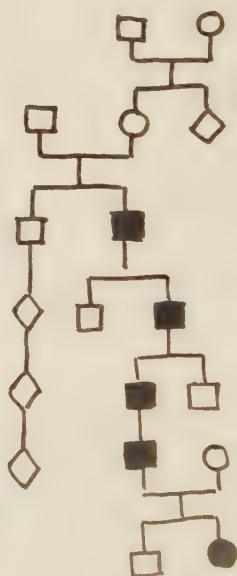
GLASER



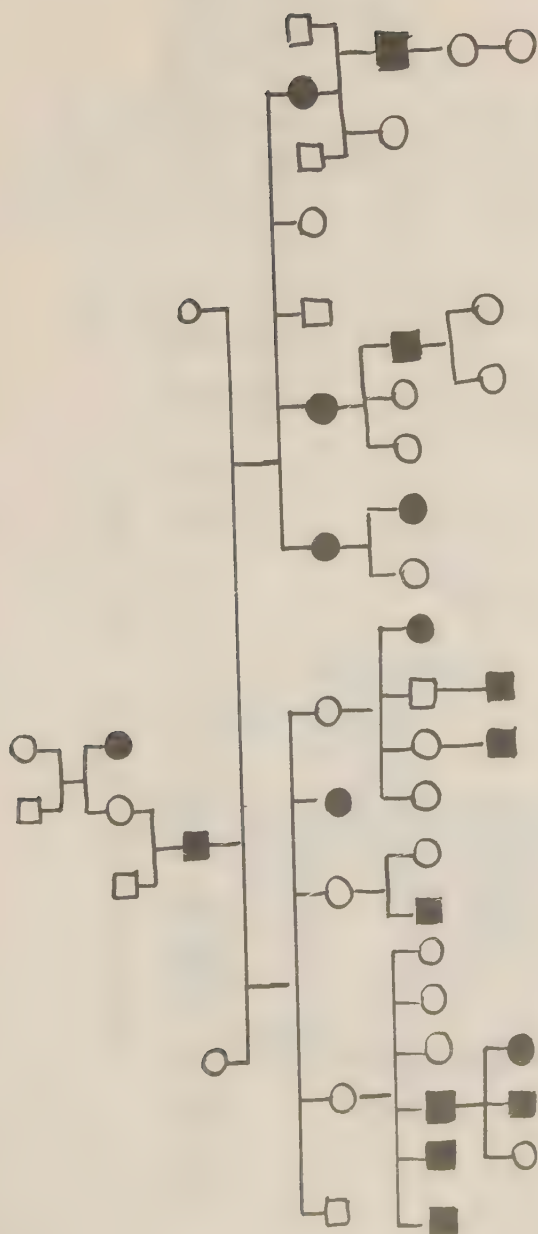
TOBIESON



ALSLEV I

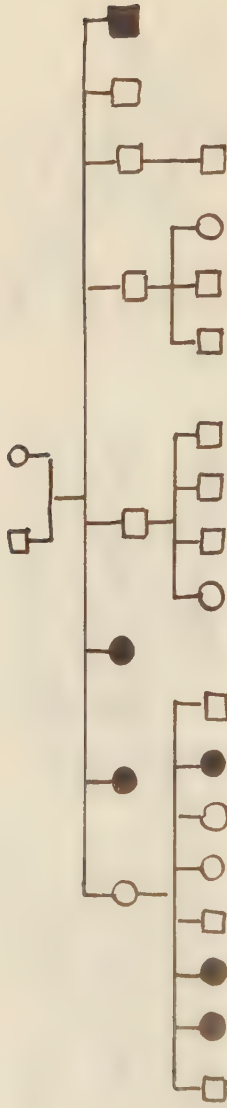


I SCHROEDER I

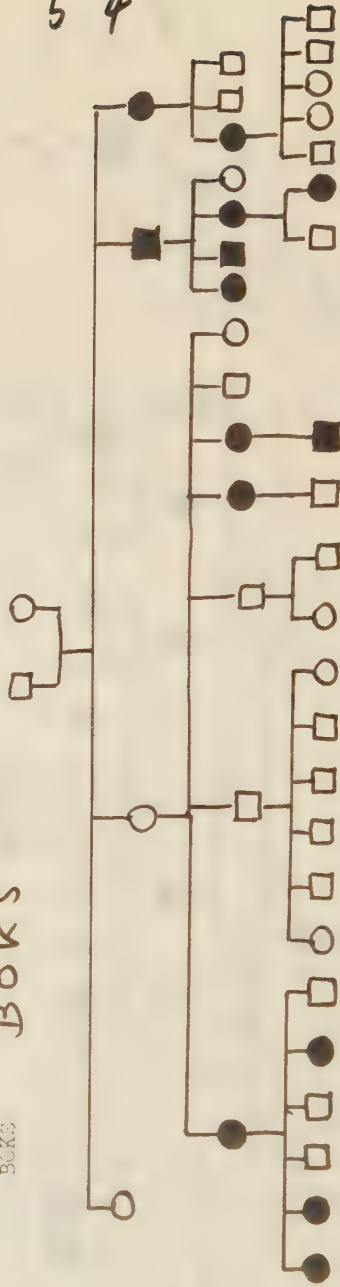


MILROY

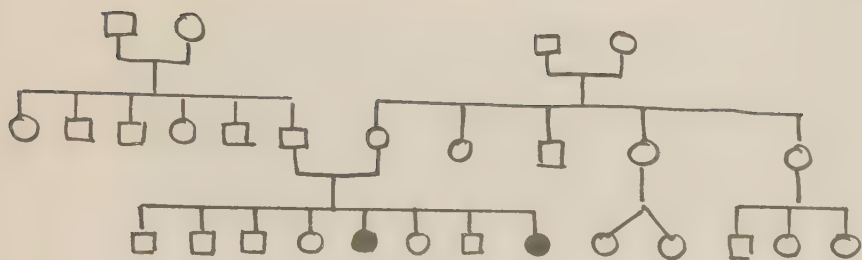
MILROY



BOKS

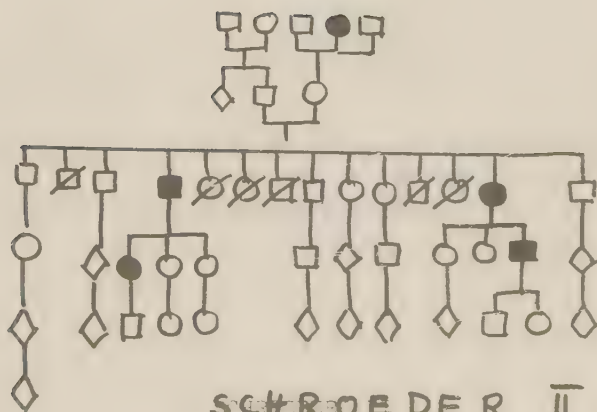


van VLIET



SUTHERLAND

SUTHERLAND



SCHROEDER II

Lebenslauf

Am 20. Juli 1939 wurde ich, Johannes Meinhard Quack, als Sohn des damals Amtsgerichtsrates Johannes Meinhard Quack und seiner Ehefrau Bernhardine, geb. Maaß, zu Darmstadt geboren. Von 1945 bis 1950 besuchte ich die Volksschule Reinheim im Odenwald, anschließend bis zur Reifeprüfung am 16. 2. 1959 das humanistische Ludwig-Georgs-Gymnasium zu Darmstadt.

Mit 9 Monaten Unterbrechung durch Krankheit studierte ich nacheinander an den Universitäten Frankfurt, Freiburg, Kiel, Köln und Bonn Medizin. Die Naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 23. 3. 1960 in Frankfurt, die ärztliche Vorprüfung am 24. 10. 1961 in Freiburg, die ärztliche Prüfung am 26. 8. 1965 in Bonn.

Vom 1. Sept. 1965 bis 20. Sept. 1967 absolvierte ich meine Medizinalassistentzeit am Josephs-Hospital zu Königswinter und am Viktoria-Hospital zu Bad Godesberg.

Seit dem 1. Okt. 1967 arbeite ich als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt/Main unter Herrn Professor Dr. med. Werner Siede.

Meine Dissertation über das erbliche Lymphödem schrieb ich in den Jahren 1967 und 1968.

Ich bin mit Frau Dr. med. Christa Elisabeth geb. Thiel verheiratet und habe zwei Kinder.

